

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N° 40

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jacques OUDOT

Né le 21 Décembre 1913, à MELUN (Seine-et-Marne)

Externe des Hôpitaux de Paris

Pharmacien

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

Acquisitions récentes
dans la thérapeutique et la prophylaxie
de l'infection puerpérale

Les dérivés organiques soufrés

Président : M. JEANNIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jacques OUDOT

Né le 21 Décembre 1913, à MELUN (Seine-et-Marne)

Externe des Hôpitaux de Paris

Pharmacien

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

Acquisitions récentes
dans la thérapeutique et la prophylaxie
de l'infection puerpérale

Les dérivés organiques soufrés

Président : M. JEANNIN, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1939

I. — Professeurs

Anatomie.	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale.	Léon BINET.
Chimie médicale.	STROHL.
Bactériologie.	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	Robert DEBRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale.	BAUDOUIN.
	PASTEUR-VAL-
	LERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale.	MONDOK.
Anatomie pathologique.	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOLLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL.
	LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique.	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique.	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIEF.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEF.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire.	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
AMELINE	DEGREZ (H.).. Physique.
BARIETY	DESOLLE Médecine légale.
BERNARD Et.. Pathologie médicale.	DIGONNET Obstétrique.
BESANÇON (J.) Pathologie.	DOGNON Physique.
BONNET Bactériologie.	FEVRE Pathologie chirurgicale.
BOULANGER ... Chimie.	FUNK.
BOULIN Pathologie médicale.	BRENTANO.. Pathologie chirurgicale.
BROUET Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BULLIARD Histologie.	GARCIN Pathologie médicale.
CACHERA Pathologie médicale.	Mlle GAUTHIER.
CORDIER Anatomie.	VILLARS.. Anatomie pathologique.
COSTE Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
COUVELAIRE (R.) Urologie.	DE GENNES Pathologie médicale.
DELARUE Anatomie pathologique.	GIROUD Histologie.
DELAY Pathologie médicale.	HAGUENAU Pathologie médicale.

MM.	
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LENEGRE	Pathologie médicale.
LEVY (M ^{re} J.)..	Pharmacologie.
MARCHEL	Pathologie médicale.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.

MM.	
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT.	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.	
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-	
THIVINET	Parasitologie.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.
BRULE	
CATHALA	
CHABROL	
CHEVALLIER.	
DONZELOT	
DUVOIR	
GASTINEL	
HUGUENIN	
LAROCHE (G.).	
LIAN	} Clinique obstétricale.
MOREAU	
PIEDELIEVRE.	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale.
BROCC	
CADENAT	
GATELIER	
DE GAUDART-	
D'ALLAINES.	
LEVEUF	
MOULONGUET.	
MOURE	
QUENU	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANNIN

Professeur de clinique d'accouchements

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

En hommage de notre profond respect.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

De même que la pourriture d'hôpital fut pendant de longs siècles le cauchemar de services hospitaliers, de même l'infection puerpérale fut pendant la même époque le fléau des maternités.

Une connaissance plus étendue des règles de prophylaxie permit, avec SEMMELWEISS et TARNIER, de réduire de façon considérable les effets de ce terrible mal.

Enfin, à notre époque, on s'est efforcé de rendre l'organisme de la femme résistant à l'infection, soit par l'application des méthodes d'immunologie, soit par l'utilisation de substances chimiques.

Telles sont les différentes étapes de la marche vers une réduction croissante de l'infection puerpérale.

Mais, le dernier chapitre est encore loin d'être clos et l'apparition des dérivés organiques du soufre avait semblé ouvrir une ère particulièrement favorable. Dans de nombreuses affections, en effet, ils avaient donné des résultats magnifiques qui avaient confirmé la partie expérimentale de leur étude.

Par contre, en obstétrique, l'efficacité de ces produits est très controversée. C'est de cette question que nous nous efforcerons, dans ce travail malheureuse-

ment très écourté en raison des circonstances, de faire une mise au point. C'est l'emploi des dérivés organiques soufrés dans la prophylaxie et la thérapeutique des infections puerpérales que nous étudierons.

Après un bref rappel du polymorphisme de ces affections, nous étudierons quels sont les principaux dérivés mis à la disposition du praticien et nous verrons comment l'expérimentation a pu, dans le cas particulier, encourager à l'essai sur le vivant.

Rapportant enfin les résultats cliniques que nous avons pu connaître, nous nous efforcerons d'en dégager impartialement les conclusions qui s'imposent dans l'état actuel de nos connaissances et de nos acquisitions thérapeutiques.

L'INFECTION PUERPERALE

L'infection puerpérale tient encore une place de premier plan dans la pathogénie des suites de couches. Son polymorphisme est extrême, elle est provoquée par la pénétration des germes les plus divers au niveau du canal génital de la nouvelle accouchée.

Etiologie et pathogénie

AGENTS PATHOGÈNES.

Parmi les agents microbiens c'est le streptocoque dans ses différents types qui est généralement en cause. Sa variété hémolytique est particulièrement fréquente. Cependant d'autres germes, staphylocoques, gonocoques, peuvent être à l'origine de l'infection puerpérale. Il en est de même de nombreux anaérobies qui peuvent agir, soit isolément, soit en même temps que le streptocoque.

VOIES DE PÉNÉTRATION.

L'origine de ces germes est variable, tantôt l'infection est due à un défaut d'asepsie, parfois, au contraire, le canal génital plus ou moins traumatisé par

l'accouchement constitue un point d'appel pour des germes existant au préalable dans l'organisme.

MODE D'ACTION DES GERMES.

Quoi qu'il en soit, un certain nombre de conditions sont nécessaires pour que l'infection se développe. La virulence et le nombre des germes ne sont pas des facteurs négligeables, mais c'est surtout le terrain qui joue un rôle primordial.

Description clinique

Quels que soient les germes en cause, différents types d'accidents peuvent se voir qui s'opposent par leur pronostic.

AFFECTION DES VOIES GÉNITALES BASSES, PÉRINÉE, VULVE, VAGIN, COL UTÉRIN.

Dans ce cas l'infection débute précocement et s'accompagne d'une légère élévation thermique. Les plaies, point de départ de l'affection, se recouvrent d'un exsudat grisâtre, parfois de fausses membranes. Le périnée est œdématié et les lochies sont fétides. C'est là le plus souvent une affection *bénigne* qui rétrocede rapidement. Cependant, d'autres types peuvent se rencontrer ; il s'agit alors de formes anormales qui s'accompagnent de lymphangites, voire d'abcès et de phlegmons vulvaires. Enfin quelques cas d'érysipèles et de gangrènes vulvo-vaginales ont été signalés ; le pronostic est alors beaucoup plus réservé.

INFECTION UTÉRINE.

Celle-ci peut se présenter sous différents types ; ce peut être une simple *lochiométrie* de diagnostic facile. D'autres fois il existe une *réten tion de débris ovulaires*. Les membranes retenues *in utero* sont généralement bien tolérées ; il n'en est pas de même des cotylédons. La femme continue à *perdre après la délivrance*, le pouls s'accélère, la température monte graduellement, l'état général va s'altérant, enfin la malade présente une *pâleur* tout à fait spéciale. L'apparition de cette symptomatologie vers le troisième jour est extrêmement suspecte. Le palper ne donne pas de renseignement ; par contre on est frappé par la béance du col et le toucher intra-utérin permettrait de reconnaître l'existence d'un cotylédon inséré au niveau de l'arc placentaire.

A côté de ces accidents se placent les *Endométrites* et les *Métrites*. Ces premières sont le plus souvent faites d'accidents bénins ; il existe une élévation thermique vers le troisième jour ; celle-ci se produit en même temps que l'écoulement lochial augmente. Au palper l'utérus demeure volumineux et relativement douloureux au niveau des cornes ; le toucher révèle une légère béance du col ; cette endométrie disparaît rapidement par application de glace. Il n'en est pas de même de sa forme putride qui nécessite un traitement beaucoup plus énergique.

Quant aux *Métrites*, elles présentent elles aussi différents types de gravité. Le plus généralement, c'est

un tableau d'infection avec température aux environs de 39° ; l'état général n'est pas trop altéré, l'utérus est gros, douloureux dans sa totalité. Le col est béant, recouvert de fausses membranes, l'évolution se fait le plus souvent vers la rétrocession.

Mais il n'en est pas de même des *métrites suppurées*. Là le tableau est beaucoup plus marqué, la température est élevée, les frissons sont fréquents, la pâleur est intense, enfin la malade souffre.

Quant aux *métrites gangréneuses*, ce sont là des affections heureusement exceptionnelles, qui évolueraient spontanément vers la perforation ou la métrite disséquante. Telles sont les endométrites ou les métrites ; elles ne constituent pas toutes des infections puerpérales locales ; les tissus environnants, de même que les organes voisins, peuvent être eux aussi touchés.

INFECTION PÉRIUTÉRINE.

La localisation périutérine semble souvent dépendre d'un état antérieur du paramètre et cette notion aide souvent au diagnostic.

Différentes éventualités sont possibles.

Une *pelvipéritonite* peut apparaître ; son début est précoce, vers le troisième jour ; la température est élevée, mais surtout le pouls est bien spécial, rapide, petit, dissocié. Enfin, la malade vomit, parfois d'une façon persistante. On s'efforce de mettre en évidence une certaine défense et parfois l'existence d'un halloignement, douloureux à la pression. Au toucher,

l'utérus semble refoulé en avant et le cul-de-sac de Douglas bombe dans le vagin. Cette pelvipéritonite peut rétrocéder, mais l'évolution vers la suppuration n'est pas exceptionnelle. Les *phlegmons* peuvent en effet survenir secondairement ou d'emblée. Dans ce cas ils débutent par une phase de *cellulite pelvienne*. Après quelques jours de signes d'infection utérine, apparaît une douleur spontanée s'irradiant vers les cuisses. Les signes généraux subissent une exacerbation, mais l'état de la malade n'est nullement inquiétant. Le pouls est bon, bien frappé. Ces faits amènent à rechercher une localisation. Dans une fosse iliaque on perçoit un empâtement dur et douloureux. Au toucher il existe une tuméfaction qui déprime l'un des culs-de-sac. Petit à petit l'utérus se fixe et ainsi se trouve réalisé le typique *phlegmon de gaine hypogastrique*.

Parfois les signes perçus ne sont pas aussi nets ; la tuméfaction est plus haute, c'est le très rare phlegmon *du haut du ligament large*.

Quel qu'en soit le type, le plus souvent l'évolution s'arrête avant la phase de suppuration ; il en est de même des *salpingo-ovarites*. Celles-ci apparaissent vers le sixième ou le septième jour du post partum. Ce sont des douleurs para-utérines qui ouvrent la scène ; l'état général n'est pas inquiétant, mais on perçoit au toucher une masse souvent douloureuse ; celle-ci est rétro- ou latéro-utérine, plus ou moins séparée de l'utérus par un sillon. Fréquemment l'infection guérit spontanément, mais parfois l'évolution

se fait vers la suppuration et le pyosalpinx, nécessitant alors l'intervention.

L'infection ne se localise pas toujours ainsi dans les tissus périutérins. Le péritoine libre peut être atteint.

LES PÉRITONITES PUERPÉRALES.

Elles ne sont pas exceptionnelles ; les causes en sont variables. L'atteinte du péritoine peut être secondaire, soit à une infection de l'organisme à point d'entrée lointain (grippe, angine), soit être consécutif à quelque accident génital. Parmi ceux-ci citons l'extension d'une lésion périutérine, une perforation utérine, une propagation de l'infection utérine par voie lymphatique.

Au point de vue clinique deux grandes formes méritent d'être individualisées :

1° Ce peut être le classique tableau de syndrome péritonéal avec sa symptomatologie bruyante ;

2° Mais c'est beaucoup plus souvent un syndrome *fruste* qui apparaît. Ici, les vomissements sont rares, les signes généraux peu caractéristiques. Quant à la contracture, elle est exceptionnelle. Cependant une douleur constante, une diarrhée précoce, un météorisme fréquent avec légère défense attirent l'attention. Associés à une dissociation du poulx ces signes peuvent faire suspecter la péritonite et conduire à une intervention précoce. Malgré celle-ci, l'évolution n'en reste pas moins très grave et la guérison exceptionnelle.

Bien différent est le pronostic d'une autre localisation de l'infection puerpérale : nous voulons parler des phlébites.

PHLÉBITES.

Dans un premier type, en effet, elles réalisent le tableau de la *phlegmatia alba dolens*. Elle est due à une thrombose des troncs veineux des membres inférieurs. On a discuté sur leur signification. Certains ont insisté sur les troubles de la crase sanguine ; ceux-ci sont manifestes et d'autant plus marqués que l'accouchement a été plus hémorragique. Cependant ils ne semblent pas suffisants pour expliquer la formation du thrombus, aussi la plupart pensent-ils que les phlébites traduisent avant tout une contamination par des germes de virulence atténuée ou tendant à perdre de leur activité et à se localiser. Le début de ces phlébites est plutôt tardif ; nous n'insisterons pas sur leur séméiologie bien caractéristique ; nous rappellerons seulement que si, dans une infection puerpérale, l'apparition d'une phlébite est souvent la marque d'un pronostic meilleur, elle n'en fait pas moins planer sur la malade de gros risques, avant tout emboliques. C'est dire la nécessité d'une immobilisation rigoureuse et les problèmes délicats que pose la date du lever.

Les phlébites ne siègent pas seulement aux membres inférieurs : *les veines du petit bassin* peuvent être aussi touchées ; elles peuvent réaliser des types *frustes* de diagnostic difficile. C'est avant tout sur

l'existence de clochers thermiques, d'accélération du pouls ou d'accidents emboliques qu'elles sont suspectées.

A côté de celles-ci nous décrivons la phlébite *utéro-pelvienne suppurée*. Il existe non seulement une zone de thrombose, mais encore un foyer de suppuration ; c'est ce qui explique les possibilités de dissémination et les dangers qu'offre cette affection. Cette dernière est presque toujours due au streptocoque et se voit avec une grande fréquence dans les rétentions de cotylédons. Au début, il y a des signes d'infection utérine marquants. Cependant, *une pâleur* bien spéciale donne un aspect particulier à ces malades dont le pouls est instable, accéléré. Au bout d'un temps variable, quinze jours environ après l'accouchement, de grandes oscillations thermiques avec frissons font leur apparition.

Cette alternance d'aggravation et d'amélioration donne une allure tout à fait particulière à la *Septicémie intermittente* des anciens auteurs.

C'est elle qui constitue toute la séméiologie de la maladie qui, par ailleurs, est fort fruste. Puis, après deux à quatre semaines, des complications apparaissent. Elles siègent principalement au niveau des poumons, elles sont à types d'abcès de pleurésie purulente, voire de gangrènes. Cependant, le poumon n'a pas l'apanage de ces suppurations métastatiques et d'autres organes peuvent en être le siège. Dans certains cas la septicopyhémie se modifie et évolue vers la septicémie.

SEPTICÉMIES.

Ces dernières sont de beaucoup les complications les plus graves de l'infection puerpérale. Elles sont soit primitives, soit secondaires à une infection locale, utérine ou para-utérine. Le streptocoque est le plus souvent en cause.

1° Dans sa forme *primitive*, elle débute le lendemain ou le surlendemain de l'accouchement. Les symptômes sont très marqués : le frisson est violent, la température est à 40° à type continu, le pouls est irrégulier, avec un état général très grave chez une malade dyspnéique. Enfin, la pâleur est livide, légèrement cyanotique. Tous ces faits constituent un tableau dramatique saisissant. Il existe fréquemment des éruptions cutanées, du purpura, des œdèmes, une grosse rate, parfois il y a du délire, de la céphalée.

Localement les signes sont restreints.

L'évolution est rapide, presque toujours mortelle en trois à dix jours.

2° Quand elles sont secondaires, les septicémies évoluent de façon moins rapide. Des localisations métastatiques ont alors le temps d'apparaître ; elles sont avant tout péritonéales et phlébitiques.

Enfin, signalons en dernier lieu la possibilité de *septicémie secondaire tardive*, avec tableau d'endocardite maligne fruste.

La *septicémie à perfringens* mérite une place à part ; il existe une chute thermique après le clocher du début, puis apparaît plus tardivement une triade

symptomatique. Elle est faite d'ictère, d'hémoglobi-nurie et de laquage du sérum sanguin.

Dans ces infections, l'hémoculture permet souvent de mettre en évidence les germes en cause, soit streptocoques, soit anaérobies. Mais la négativité de la culture du sang n'exclut pas la septicémie qui est avant tout un tableau clinique dont le pronostic est particulièrement redoutable.

Divers éléments peuvent être comptés comme signes de plus grande gravité. L'intensité de la dyspnée, le subictère, la diminution des urines, les localisations multiples fugaces, sont autant de facteurs de mauvais pronostic.

Par contre, les localisations telles que phlegmatias, arthrites suppurées, auraient une meilleure signification.

Il n'en demeure pas moins que les septicémies puerpérales sont des affections extrêmement graves contre lesquelles différentes thérapeutiques proposées jusqu'à maintenant se montrent inefficaces. Elles sont avec certaines phlébites utéro-pelviennes suppurées et les péritonites les grandes causes de mortalité due à l'infection puerpérale.

LES DERIVES ORGANIQUES SOUFRES

ETUDE CHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

Différents corps peuvent être utilisés dans la chimiothérapie des infections puerpérales.

Ils peuvent se répartir en quatre groupes principaux :

1° La première série de produits employés appartient à la catégorie des colorants azoïques. C'est avec la découverte de DOMAGK, en 1935, que s'est ouverte l'ère expérimentale et clinique de ces derniers. Le premier composé utilisé était le chlorhydrate de 4-sulfamido 2-4 diaminoazobenzène, plus connu sous le nom de Prontosil.

L'examen de sa formule chimique permet de mettre en évidence l'existence d'un groupement sulfamide sur l'un des noyaux benzéniques. L'autre possède deux fonctions amines et ces deux noyaux sont réunis par une fonction azoïque. Ce corps est d'une belle couleur rouge et colore les humeurs. Si, comme nous le verrons ultérieurement, il présente au point de vue expérimental de gros avantages, par contre il n'est pas toujours parfaitement toléré. Il donne lieu à certains troubles allergiques et à des manifesta-

tions digestives. Aussi a-t-on cherché d'autres corps de composition chimique voisine mais ne présentant pas ces inconvénients. De cette idée est né l'Azoïque IV de GIRARD ou Rubiazol C. Ce produit est le carboxy 5' sulfamido-1-chrysoïdine. Ce corps est encore coloré mais ne teinte plus qu'à peine les urines. Il se présente dans le commerce sous forme de comprimés de 0 gr. 20. Tels sont les deux produits principaux de cette série. Cependant un dérivé injectable a été préparé : c'est le Prontosil soluble ; un noyau benzénique est remplacé par une β -naphtylamine acétylée et bisulfonée.

2° Dans le deuxième groupe prennent place des produits non colorés toujours azotés et sulfamidés, mais ne présentant plus de groupement azoïque.

Leur origine est fort intéressante, puisqu'ils sont nés de l'application des grandes règles de chimiothérapie. En expérimentant sur les composés azoïques, on a en effet constaté qu'une modification portant sur le deuxième noyau n'apporte que peu de changement à l'activité chimiothérapique de ces corps. Par contre, toute modification sur le premier noyau sulfamidé amène des variations considérables des propriétés bactéricides des produits. Ces faits, pour rester conformes aux règles de la chimiothérapie, impliquent donc le rôle prépondérant du premier noyau sulfamidé.

De plus, une confirmation chimico-biologique semble être donnée à ces faits. Il a été, en effet, possible de retrouver dans les liquides humoraux des sujets

traités par le Prontosil, le para-amino-phényl-sulfamide.

Enfin, certains phénomènes allergiques chez le cobaye, attribués à la présence de triaminobenzène, semblent corroborer l'hypothèse de la scission dans l'organisme du Prontosil en para-amino-phényl-sulfamide et tri-aminobenzène.

Ce faisceau d'arguments a donc amené les chercheurs à utiliser des dérivés plus simples non azoïques et sulfamidés.

C'est ce que firent simultanément BUTTLE en Angleterre, et Mme et M. TREFOÜEL, NITTI et BOVET en France, dans le laboratoire de M. FOURNEAU.

Le corps essayé fut le 1162 F. C'est le para-amino-phénylsulfamide. C'est un produit blanc, bien cristallisé à l'état basique, soluble dans les acides et les alcalins. Il existe sous forme de comprimés à 0,50 gr.

Pour ces auteurs ce produit représenterait la partie active des composés colorés du type prontosil. Tous ne sont pas d'accord à ce sujet et ce point de vue est vivement controversé particulièrement par GLEY et GIRARD.

Pour diminuer la toxicité du 1162 F, certains ont pensé à substituer la fonction amine ; ainsi sont nés d'autres produits beaucoup moins toxiques et aussi moins actifs. C'est à ce groupe qu'appartient la Septazine (46 RP) ou Benzyl-para-aminophénylsulfamide qui existe en comprimés de 0,50 gr. De façon à rendre possible son introduction par voie parentérale, des produits plus solubles ont été préparés. La Solusepta-

zine est de ce groupe, c'est un dérivé de l'acide succinique. C'est le R 144. A côté de ce corps il existe un autre produit, le 38 RP, qui est le para-aminobenzène-sulfamide-méthylène-sulfoxylylé.

3° Dans notre troisième groupe, nous placerons des corps de formule voisine mais où la fonction sulfamide a été substituée :

a) Le DB 90, plus connu sous le nom d'Uliron, correspond au 1162 F doublé, avec cette différence que la fonction aminée est substituée par deux restes méthyliques ;

b) L'Albucide est l'aminophényl-acétyl-sulfamide ;

c) Mais c'est surtout le Dagenan (693 MB) qui a connu un succès considérable. C'est le para-amino-phényl-sulfamidopyridine. Ce corps se présente sous forme d'une poudre blanche qui fond à 192° et qui est très peu soluble dans l'eau ;

4° Enfin, dans le quatrième groupe, celui des sulfones, se place le Rodilone (1399 F). C'est le dérivé diacétylé de la diaminodiphényl-sulfone.

Tels sont les principaux dérivés soufrés qui ont été utilisés.

ACTION PHYSIOLOGIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE.

1° *In vitro*, les dérivés azoïques ont une action nulle ; par contre, réduits par la cystéine ou l'hydro-sulfite de sodium, ils acquièrent des propriétés antibiotiques. De cette façon de l'aminophénylsulfamide est libéré et c'est ce corps qui a un pouvoir bactéricide assez élevé.

In vivo, les dérivés colorés ont, par contre, une action très nette, ainsi que le prouve l'expérimentation suivante. Si l'on injecte à des souris, par voie intrapéritonéale, une dilution d'un streptocoque très virulent, les souris meurent en 24 heures. Au contraire, si immédiatement avant l'inoculation la souris a reçu par sonde œsophagienne le produit à essayer, un grand nombre d'animaux survivent ou meurent quelques jours après seulement.

Si l'on opère par voie sous-cutanée, les résultats se trouvent être du même ordre, quoique beaucoup moins marqués.

2° Le 1162 F et la Septazine ont été à leur tour expérimentés sur l'animal. Le nombre d'animaux survivants est alors plus important, pour la plupart des auteurs ; seul GIRARD a présenté des statistiques inverses.

Quand le produit est injecté par voie parentérale les résultats sont encore plus nets. Mme et M. TREFOUEL, NITTI et BOVET expliquent cette différence d'action avec les azoïques par la difficulté que ces derniers ont de se scinder dans les tissus sous-dermiques. Dans l'intestin, au contraire, le dédoublement est favorisé par la réaction nettement réductrice de ce milieu.

In vitro le pouvoir microbicide du sang de l'homme ou de l'animal traité par le sulfamide est directement proportionnel à sa concentration en para-aminobenzènesulfamide. Cette action peut aussi être mise en évidence dans des solutions microbiennes diluées et

cela vis-à-vis d'un nombre relativement élevé de germes.

Les autres dérivés de ce groupe ont une activité moins marquée, la substitution la moins défavorable semblant être celle portant sur le radical amine ; c'est ce qui a été fait dans la Septazine.

3° Quant aux dérivés de la fonction sulfamide du type DAGÉNAN ils présentent encore les mêmes caractéristiques au point de vue expérimental sur les animaux de laboratoire. Cependant le nombre de souris survivantes serait plus élevé qu'avec les dérivés sulfamide pur et surtout le pouvoir microbicide serait beaucoup plus étendu. De nombreux germes contre lesquels le 1162 F ou la Septazine sont inopérants peuvent être détruits par les dérivés du troisième ou du quatrième groupe. Ainsi, il semble s'établir une sorte d'échelle de produits qui ont des actions polyvalentes de plus en plus larges. Par contre, ces nouveaux corps ne semblent guère avoir de propriétés bactéricides beaucoup plus marquées contre les germes que combattent efficacement les corps des premiers groupes. Il y a une sorte de seuil à franchir qui fait qu'à partir d'un certain moment l'activité contre un germe déterminé n'augmente pas, tandis que de nouveaux agents microbiens sont encore susceptibles d'être détruits.

4° Les résultats obtenus avec le groupe des sulfones ont été très voisins et l'activité thérapeutique est augmentée considérablement, par rapport à celles des corps des deux premiers groupes. Ainsi le dia-

minodiphenyl-sulfone déttoxiqulé par blocaqe de la fonction amine par reste acétyl s'est montré expérimentalement extrêment active, à des doses bien inférieures à celles du 1162 F.

Telles sont les diverses propriétés bactéricides de ces corps.

TOXICITÉ.

Avant d'utiliser ces produits une étude de leur *toxicité* a été faite sur l'animal. Celle-ci s'est montrée le plus souvent extrêment faible ; par exemple une souris de 20 gr. tolère facilement par voie buccale 70 mg. de 1162 F. ce qui représente environ 30 fois la dose thérapeutique. Ce n'est que pour des quantités de l'ordre de 100 mg. que des phénomènes athétosiques apparaissent et que les animaux succombent. De même chez le lapin le Dagénan a pu être donné à raison de 3 gr. par kilo et chez le rat et la souris l'indice de toxicité de ce dernier corps est le quart de celui du para-aminophénylsulfamide.

MODE D'ACTION.

Différentes hypothèses ont été proposées à ce sujet. C'est une question extrêment passionnante et difficile à résoudre. Cependant certains faits semblent importants. On est frappé par le pouvoir de diffusion extrêment rapide de ces produits. C'est ainsi que chez un chien recevant par voie buccale 10 cg. par kilo de 1162 F, on retrouve dans le sang :

1 heure après : 4 mg. environ ;

3 heures après : la courbe diminue progressivement ;

24 heures après : la totalité du produit est éliminé.

C'est par voie rénale que se fait l'élimination du produit que l'on peut facilement caractériser dans l'urine. Il se forme un colorant azoïque rouge après diazotation et copulation par la diméthyl- α -naphthylamine ou le β -naphtol. Une hydrolyse en milieu chlorhydrique a permis de mettre en évidence, outre la forme libre, l'existence d'un dérivé conjugué et surtout acétylé. Ce fait est très important et ne se voit que chez l'homme qui a ainsi la possibilité de détoxiquer les fonctions aminées.

Enfin, c'est encore par le dosage que l'on arrive à prouver que l'état réfractaire à l'infection est en rapport avec la concentration du produit utilisé, tout au moins pour ceux du groupe 2, 3, 4. Cet état atteint son acmé quand la concentration est à son maximum et disparaît quand le produit est éliminé.

Il semble que c'est par ces faits que l'on puisse expliquer certains cas de sulfamido-résistance.

Quant à savoir par quel mécanisme ces corps agissent, nous en sommes réduits à des hypothèses. Il semble, d'après les travaux rapportés par MELLON, qu'il se fasse des dérivés hydroxylaminés qui agiraient par phénomène d'oxydo-réduction. Ces corps bloqueraient certaines catalases et empêcheraient la pullulation microbienne en rendant les conditions de vie beaucoup plus difficiles, par suite de la diminu-

tion de l'oxygène naissant. De plus l'organisme n'assiste pas indifférent à la lutte entre le bactéricide et le germe et il semble bien que les leucocytes ont certainement un rôle considérable à jouer, comme semblent le prouver les expériences pratiquées sur du sang total et sur du sang privé de leucocytes.

Tels sont les différents dérivés soufrés mis à notre disposition et les résultats de l'expérimentation à laquelle ils ont donné lieu. Ceux-ci semblent particulièrement favorables et si nous nous cantonnions dans ce domaine, nous pourrions être extrêmement optimistes et dire avec Mme et T. TRÉFOÜEL, NITTI et BOVET : « D'une étude systématique de cette série de dérivés organiques du soufre, on est en droit d'espérer non seulement l'augmentation de l'activité thérapeutique sur un microbe donné, mais encore l'extension à d'autres germes de cette activité elle-même. Les résultats brillants déjà obtenus nous permettent d'envisager l'avenir avec confiance. »

EMPLOI DES DERIVES ORGANIQUES SOUFRES DANS L'INFECTION PUERPERALE

Nous avons vu l'extrême variété des germes qui sont cause de l'infection puerpérale. Le streptocoque principalement dans sa variété hémolytique y joue un rôle considérable. Or, c'est justement contre cet agent microbien que les résultats expérimentaux obtenus avec les dérivés organiques du soufre ont été les plus brillants. Aussi, beaucoup d'auteurs ont-ils essayé ces corps dans l'espoir d'obtenir une amélioration des suites de couches. Ces produits ont été utilisés tant à titre préventif que curatif.

ACTION PROPHYLACTIQUE.

1° A la maternité de Port-Royal, dans le service de M. LE LORIER, le Rubiazol a été utilisé à la dose de huit comprimés de 20 cg. quatre fois par jour. Voici les résultats que semble avoir donné l'emploi de ces produits :

Du 1^{er} novembre 1935 au 31 octobre 1936 :

Sur 3.697 accouchements (*), la mortalité a été de 12 cas, soit environ 3,2 %.

(*) On a éliminé de la statistique les opérées par césarienne et par pélvotomie, ainsi que les cas d'abortus.

Les causes de mortalité ont été les suivantes :

Embolie pulmonaire	5 cas
Péritonite puerpérale	3 cas
Septicémie puerpérale	2 cas
Infection pulmonaire grippale .	2 cas

Il y a donc eu 10 cas de mortalité due sûrement à l'infection puerpérale.

Au contraire, pendant l'année suivante :

Du 1^{er} novembre 1936 au 31 octobre 1937 :

Sur 3.395 accouchements, la mortalité est tombée à 5, soit 1,4 %. Encore sur les 5 cas compte-t-on : une tumeur cérébrale, une septicémie existant avant l'accouchement, une paramétrite avec péritonite reconnue elle aussi avant l'accouchement.

La mortalité expurgée est donc beaucoup plus faible : de 0,5 % ou au maximum de 0,8 %.

2° En avril 1939, MM. DIGONNET et SÛE publièrent, dans *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, un article d'où semblent se dégager des conclusions identiques. Le produit utilisé cette fois à titre prophylactique est la Septazine, à la dose de 2 gr. par jour en 4 prises ou de 3 gr. en 6 prises, si le cas semble douteux.

Ainsi traités les résultats ont été les suivants à la Maternité de l'Hôtel-Dieu :

Sur 1.534 accouchements pratiqués en 1937, la mortalité fut nulle. La morbidité totale de 2,9 % et la morbidité grave de 0,9 %.

Au contraire, de 1930 à 1935, la mortalité fut de 1,10 à 2,20 %, tandis que la morbidité s'élevait de

12,3 à 26 %. C'est dire que dans l'année 1937 il y eut une baisse considérable de l'infection puerpérale.

Par contre, le nombre des phlébites n'a pas varié ; il est de 7, soit de 0,45 %, chiffre légèrement supérieur aux statistiques antérieures à l'emploi des dérivés organiques soufrés.

3° Dans le service du Professeur BRINDEAU, à la Maternité de Tarnier, un travail de M. Guy PICOT a fait ressortir des résultats qui semblent assez concordants. C'est encore la Septazine qui fut utilisée. Les doses sont de 2 comprimés de 50 cg., toutes les six heures, à partir du moment de l'entrée dans la salle de travail, jusqu'au cinquième jour. Puis les cinq jours suivants, on ne donne que 5 comprimés.

Dans les cas exceptionnels où le produit n'est pas supporté, on administre le dérivé soufré par voie parentérale.

Voici quelques statistiques :

Sur 1.160 cas d'accouchements qui s'annonçaient comme normaux : 479 ont été traités par la Septazine ; au contraire, les autres femmes n'ont reçu aucune médication soufrée.

Dans ces conditions, les résultats furent les suivants :

— Il y eut 15 cas d'infection sur les 479 traités, soit 3,13 %.

Au contraire, la proportion fut de 97 sur les 696 cas non traités, soit 13,93 %.

De plus, sur ces 97 cas, il y eut 26 observations où la température dépassait 39°, tandis que sur les 15 cas survenus chez les malades traitées, un seul s'éleva au-dessus de cette température.

Par contre, dans les accouchements avec manœuvre obstétricale, il ne semble pas avoir eu une amélioration aussi nette :

— 11 cas sur 36 ont été atteints d'infection puerpérale, alors que sans traitement soufré il n'y eut que 19 cas sur 68.

4° A la Maternité de l'Hôpital de Saint-Germain, la Septazine fut aussi employée ; la dose fut de 4 gr. par jour, pendant quatre jours. MM. J. COURTOIS et P. GIRAUD donnent les résultats suivants :

— De 1933 à 1935, sur 2.000 accouchées : 58 cas d'infection : 3 % ; 4 décès, soit : 2 0/00.

Par contre, de 1936 à 1938, sur 2.000 accouchements il y eut : 2 décès, soit : 0,4 0/00.

5° Enfin, en Belgique, MM. LAMBILLON et LEJEUNE signalent que dans le Service du Professeur J. A. SCHOCKAERT, les résultats ont été les suivants :

— Il y eut sur 827 cas traités par le Prontosil, ou le 1162 F, un seul cas d'infection puerpérale. Ce cas mérite d'ailleurs d'être signalé, car il montre l'influence des dérivés organiques soufrés et leur tendance à localiser l'infection.

« Il s'agit d'une malade de 22 ans pré-éclamptique avec grossesse gémellaire. On provoque artificiellement le travail ; on procède à une double extraction ; celle-ci

occasionne une déchirure bilatérale du col et de la commissure antérieure ; une hémorragie abondante se produit, amenant des signes de choc qui nécessitent une transfusion. Traitée par les anti-infectieux, la glace, le Rubiazol, une amélioration nette se produit. Mais, dix jours après, une pelvi-péritonite fait son apparition, qui brusquement se généralise cinq semaines après. A la nécropsie on retrouve un petit abcès localisé dans la paroi utérine. »

Ne serait-il pas dû à l'action localisatrice du Rubiazol ?

6° Sans pouvoir publier de statistiques exactes, nous signalerons avec M. LACOMME que le nombre d'infections puerpérales a été en 1936 de beaucoup inférieur à celui des années 1926 à 1934 avant le traitement par le Rubiazol.

Par contre, si la mortalité a diminué, il semble que le nombre des phlébites ait augmenté.

ACTION SUR LES ACCOUCHEMENTS SEPTIQUES DOUTEUX ET LES ABORTUS.

D'intéressantes statistiques ont été publiées à ce sujet :

1° A la Maternité de Saint-Germain : MM. J. COURTOIS et P. GIRAUD signalent que sur :

— 612 curettages, il y eut 12 décès, soit 2 %, ceci avant l'emploi de la Septazine.

Par contre, après son utilisation, la mortalité, sur 653 cas, s'abaisse à 2, soit 0,30 %.

2° Les auteurs belges antérieurement cités signa-

lent que dans le service du Professeur SCHOCKAERT, le Rubiazol et les sulfamides ont été essayés dans les cas d'abortus. Ce dernier produit a été donné à la dose de 8 comprimés jusqu'à l'apyrexie.

Les statistiques sont les suivantes :

— Sur 93 cas non traités :

Température entrée	Leucocytose	Temp. max. début traitement	Dernier jour traitement
Sur 9 cas non traités :			
37,1	10.600	38	3 j. en moy.
16 cas traités :			
38	14.030	37.7	2 j. en moy.

Cette médication, dans ces cas, semble donc avoir une action nette.

Même lorsque la malade fait une localisation suppurée, celle-ci se passe sans grande élévation thermique.

Nous signalons à ce sujet une observation des mêmes auteurs fort instructive :

« Il s'agit d'une malade amenée d'urgence dans le service pour endométrite et pelvi-péritonite post-abortive. Le ventre est ballonné, douloureux dans toute son étendue ; il existe une défense musculaire de la région hypogastrique ; l'utérus est gros, douloureux, les pertes vaginales fétides, purulentes. La température est à 39°2, le pouls à 120, la leucocytose à 16.300.

« Traitée par 8 comprimés de Prontosil rouge, de la glace, de l'Omnadine, du Gynergène, la température commence à baisser vers le cinquième jour, pour être normale les huitième et neuvième jours. Mais, le dixième

jour, la température remonte ; il se forme un abcès du Douglas qui est ouvert vers le douzième jour par colpotomie. La température retombe alors progressivement et ne présente plus qu'un clocher thermique à 38°5 le dix-septième jour. L'évolution se poursuit afébrile, bien qu'il se soit formé dix abcès ovariens et que la malade présente un syndrome de Kœnig plus ou moins typique. Le vingt-septième jour, la malade demande à rentrer chez elle ; on y consent à regret. Dix jours après elle est ramenée d'urgence en obstruction intestinale depuis deux jours ; on pratique une intervention *in extremis* qui ne peut la sauver, mais permet de constater l'existence de deux abcès de l'ovaire et de nombreuses adhérences intestinales. »

Néanmoins, nous pouvons remarquer que grâce au traitement médical une pelvi-péritonite très sévère a pu être localisée et évoluer favorablement. Ce n'est que secondairement et du fait d'adhérences que le pronostic s'assombrit.

3° M. BONAPOS signale, dans le *Bulletin* de mai 1939 de la Société de Gynécologie et d'Obstétrique, les résultats suivants :

— Il n'y eut que deux échecs sur 34 cas traités, le produit utilisé était le 1162 F à la dose de 3 comprimés par jour et le traitement était interrompu 4 à 5 jours après le retour du pouls et de la température à la normale.

ACTION SUR OPÉRÉES PAR OPÉRATION CÉSARIENNE.

D'après une statistique faite à la Maternité de Saint-Germain, un net changement dans l'évolution

des opérations césariennes semble avoir été obtenu par le traitement adjuvant soufré. Sur 50 opérées, on constate 2 cas de mort, soit 4 %. Habituellement, la mortalité est de 2,95 % dans les interventions pratiquées au début du travail et de 10 % dans les cas moyens opérés vingt heures après le commencement du travail.

Il y a donc une amélioration notable de pronostic, les 50 césariennes rentrant ainsi dans l'éventualité la plus favorable.

ACTION CURATRICE.

Ici, les opinions divergent. Certains, comme M. LE LORIER, pensent que la médication soufrée n'est pas d'un grand secours au point de vue curatif.

D'autres croient à une amélioration du pronostic.

Nous signalerons d'abord les statistiques présentées par M. LÉONARD COLBROOK et M. B. A. W. PURDIE, F.R.F.P.S., dans *The Lancet* du 27 novembre 1937. Cet auteur étudie 106 cas d'infection puerpérale traités par sulfamide. Le corps est employé à la dose de 3 à 4 gr. par jour jusqu'au deuxième ou troisième jour après la chute de température.

Dans certains cas, la posologie employée est beaucoup plus importante : on donne jusqu'à 6, voire 15 gr. de produit. Dans son tableau, M. L. COLBROOK et ses collaborateurs classent les infections puerpérales par races de streptocoques. Dans chaque catégorie, ils considèrent les différents types d'infection possible.

De cette étude il ressort que la mortalité est de 8 % dans les cas traités par sulfamide, tandis qu'elle était de 4.7 % chez les sujets auxquels on avait donné du Rubiazol, et de 22 % avant l'apparition des dérivés soufrés.

COLBROOK n'attache pas une grande importance à cette différence d'activité des deux dérivés soufrés ; il la croit due à des circonstances fortuites. Par contre, il lui semble hors de doute qu'à partir des années 1936 il y ait eu une amélioration considérable dans les pronostics des infections puerpérales.

2° MM. J. COURTOIS et P. GIRAUD publient aussi une statistique portant sur le traitement curatif des infections puerpérales. Ils déclarent avoir constaté 9 cas de mort sur 33 cas traités avant la chimiothérapie soufrée. Au contraire la mortalité s'est abaissée à 1 cas sur 20 après la thérapeutique par les dérivés organiques soufrés.

Les résultats n'ont cependant pas été toujours aussi favorables, car pour les péritonites, si la mortalité était de 8 sur 10 avant la chimiothérapie, elle ne s'est abaissée qu'à 4 sur 6 après traitement soufré.

Dans tous ces cas les produits employés sont variables d'après les germes en cause. Ces auteurs semblent avoir fait une classification de l'emploi des dérivés organiques du soufre. Ils réservent, en effet, les azoïques pour les affections à colibacilles, la Septazine pour celles à streptocoques, les sulfamides sont utilisés dans les infections à gonocoques, enfin l'Uli-

ron semble avoir une action dans certaines atteintes par staphylocoques.

Enfin dans le traitement curatif les doses utilisées sont extrêmement importantes, voire massives.

3° Quant à M. BONAËS, il donne la sulfamide par 10 comprimés *pro die* en diminuant la dose progressivement jusqu'à guérison complète.

Sur 27 cas traités, il constate d'assez bons résultats si l'on intervient par la thérapeutique soufrée tout au début, mais il y a échec total s'il existe une collection purulente ; celle-ci doit alors être traitée selon les procédés habituels par propidon et incisions.

De même dans les septicémies, c'est la plupart du temps au-devant d'un échec que l'on va.

Enfin cet auteur semble avoir, lui aussi, remarqué d'assez nombreux cas de phlébites sur l'origine desquelles il émet quelques doutes.

INDICATIONS ; CONTRE-INDICATIONS.

Bien que les accidents soient relativement rares, il importe de suivre certaines règles pour l'utilisation de ces produits.

Il faut tenir compte de l'âge, du poids de la malade et surtout de ses tares antérieures ; c'est avant tout la gravité de l'infection et le type microbien qui doivent, comme nous l'avons vu, diriger la posologie de ces produits. En cas d'utilisation de doses massives, il importe de suivre attentivement l'élimination des sulfamides ; il faut surveiller les fonctions rénales et surtout la formule sanguine.

Enfin, quelles que soient les doses employées, il y a lieu de tenir compte de nombreuses incompatibilités ; il faut s'abstenir de toute médication à base de sulfate de soude ou de magnésie, de peur de voir survenir des accidents dus à la formation de sulfhémoglobine. De même il ne faut pas utiliser en même temps des traitements auriques ou arsenicaux en raison des troubles de la série blanche toujours à craindre.

Par contre, pour prévenir toute acidose, il est souvent nécessaire d'administrer, par gramme de sulfamide, un gramme de bicarbonate de soude qui se montre un excellent adjuvant.

Enfin, de façon à rendre plus facilement tolérable la médication organique soufrée, il est bon de lui associer l'hépatothérapie sous forme injectable.

De toute cette étude sur l'emploi des dérivés organiques soufrés, il ressort qu'il est nécessaire de ne les utiliser qu'après maintes précautions. Surtout ils ne constituent pas une médication unique, ils ne doivent servir que d'*adjuvants* et céder le pas à d'autres thérapeutiques à la moindre indication chirurgicale ou médicamenteuse. C'est dire que les transfusions et la sérothérapie seront de mise, soit associées, soit isolément quand les dérivés organiques soufrés n'auront pas donné les résultats qu'on était en droit d'attendre.

RÉSULTATS.

Ainsi conçus, quel sont, rapidement résumés, les résultats que nous apporte la thérapeutique par les dérivés organiques soufrés ?

Au point de vue *prophylactique*, associés à la thérapeutique habituelle, les dérivés soufrés semblent, selon beaucoup d'auteurs, avoir été à la base d'une baisse de l'infection puerpérale depuis 1936.

D'autres, cependant, objectent qu'il y a peut-être eu une perte de virulence des germes de l'infection puerpérale. Aussi, avant de conclure à un effet prophylactique qui semble assez intéressant, il convient d'être **extrêmement prudent**.

Par ailleurs, nous n'avons pas un recul suffisant pour conclure à l'innocuité du traitement par les dérivés organiques soufrés. N'apportent-ils pas des modifications dans l'organisme, du type stérilité et surtout ne sont-ils pas à la base d'une plus grande recrudescence des phlébites ?

Dans les *cas septiques douteux*, dans les *abortus* et dans les *infections nettement déclarées*, les résultats ne semblent pas toujours avoir été aussi favorables ; principalement dans les septicémies et dans les péritonites, le pronostic demeure toujours très sombre. Même s'il est un peu moins mauvais qu'auparavant, cette diminution de la gravité de ces infections n'est-elle pas due aux variations du génie épidémique des microbes. Cependant, ainsi que nous l'avons vu dans les deux observations empruntées au Service du Pro-

fesseur SCHOCKAERT, il semble y avoir une tendance assez nette à la limitation de l'infection quand les malades sont traités par les dérivés organiques soufrés. Est-ce ce même processus de localisation qui agirait dans les phlébites ? C'est une hypothèse qui, conjuguée avec les modifications de la crase sanguine, peut avoir son intérêt pathogénique.

Ainsi, la thérapeutique, par les dérivés organiques soufrés, semble avoir, dans certains cas, un intérêt patent, et surtout employée avec les précautions que nous avons indiquées, elle ne donne que très rarement lieu à des accidents.

Accidents

Ceux-ci sont extrêmement rares en obstétrique. Ce fait provient vraisemblablement de l'usage à doses modérées que l'on fait de ces corps. Aussi, est-ce surtout à titre de mémoire que nous signalerons les quelques accidents qu'il est possible de rencontrer. Ceux-ci d'ailleurs peuvent être prévus par la formule chimique. Ce sont les noyaux benzéniques et les radicaux aminés qui sont causes d'accidents allergiques de type cutané ou digestif, mais surtout leur existence fera toujours craindre les troubles sanguins à type d'agranulocytose et de modifications du métabolisme de l'hémoglobine.

Le facteur terrain joue un rôle de premier plan dans le déterminisme de ces accidents généraux. On peut les classer d'après leur date d'apparition* et ainsi tenter une explication pathogénique.

Les premiers, immédiats et précoces, seraient dus à l'intolérance et les autres, tardifs, seraient le fait d'intoxication.

ACCIDENTS IMMÉDIATS ET PRÉCOCES.

Une céphalée frontale, une asthénie soudaine, peut apparaître au début de la thérapeutique, mais surtout il peut exister des troubles digestifs avec vomissements, diarrhée. Les troubles rénaux ne sont pas exceptionnels. On peut aussi observer des accidents du type anaphylactique, allant des œdèmes, de l'urticaire généralisé au purpura, en passant par les exanthèmes de différents types. Tous ces faits ne sont que passagers, mais doivent donner l'éveil. Si les troubles digestifs persistent, il faut changer le mode d'introduction du médicament et utiliser la voie parentérale. Mais ce sont surtout les accidents de *cyanose* qui sont intéressants ; ils se produisent vers le huitième jour ; on discute de leur fréquence, on les affirme non seulement sur les signes cliniques de coloration de la peau, des muqueuses, des conjonctives, des ongles, mais encore sur des examens spectroscopiques. Ceux-ci permettent de mettre en évidence de la sulfhémoglobine et parfois de la méthémoglobine, selon les cas.

Ces accidents, même dans leurs formes les plus marquées, sont plus spectaculaires que graves, sauf chez les anémiques.

En même temps que les accidents de cyanose, peuvent apparaître de brusques poussées thermiques, des accidents d'acidose et de troubles hépatiques.

ACCIDENTS TARDIFS.

Ce sont surtout les accidents tardifs qui sont les plus graves. Ils sont le fait de malades tarés. Sans vouloir insister à nouveau sur les troubles rénaux hépatiques, nous attacherons une plus grande importance aux toxidermies, aux complications nerveuses, aux troubles hématologiques.

Les complications cutanées sont de types variables, depuis la fièvre légère jusqu'à la grande toxidermie œdémateuse. Les atteintes nerveuses sont rares, elles affectent le plus souvent un type de polynévrite sans trouble sensitif ni trophique. Les nerfs craniens sont presque exceptionnellement touchés ; c'est le nerf optique qui serait le plus souvent atteint.

Mais surtout ce sont les complications hématologiques qui sont les plus graves : l'agranulocytose pour réaliser le tableau de la maladie de SCHULTZ, avec son mauvais pronostic.

Des troubles portant sur le métabolisme de l'hémoglobine peuvent se voir ; il peut exister de la méthémoglobinémie, de la sulfhémoglobinémie, de très mauvais augure.

Tous ces accidents sont exceptionnels, cependant ils n'en constituent pas moins une menace toujours possible qui nécessite une surveillance attentive des malades traités par les dérivés organiques soufrés.

Tels sont les résultats de la thérapeutique par les dérivés organiques soufrés dont l'efficacité n'est pas toujours constante. Il existe, en effet, une différence très nette entre l'activité chimiothérapique de ces derniers en milieu obstétrical et celle que l'on peut constater expérimentalement et dans d'autres affections.

Ces faits semblent s'expliquer par les conditions tout à fait particulières dans lesquelles les dérivés organiques soufrés ont à agir en cas d'infections puerpérales.

CONCLUSIONS

I. — La prévention et la thérapeutique de l'infection puerpérale demeurent l'un des problèmes les plus importants qui se posent à l'obstétricien.

II. — L'apparition dans l'arsenal thérapeutique des dérivés organiques soufrés, sulfamidés ou sulfonés, a fait naître de grands espoirs, étant donné les résultats obtenus dans d'autres catégories d'infection.

III. — Il semble toutefois que les résultats expérimentaux que nous avons rapportés ne soient pas toujours confirmés par les résultats cliniques en ce qui concerne les infections puerpérales.

IV. — L'infection puerpérale, en effet, par son polymicrobisme, par la variété de ses localisations, par la complexité de ses modalités pathogéniques, ne semble pas pouvoir, dans tous les cas, être combattue efficacement par la thérapeutique des dérivés organiques soufrés.

V. — Dans les cas où l'infection est localisée, il semble qu'il ne soit possible d'obtenir de résultats qu'en agissant précocement avant la phase de collection.

VI. — Dans les formes septicémiques, les résultats sont loin d'être favorables. Cependant le traitement par les dérivés organiques soufrés amène parfois une localisation de l'infection.

VII. — Par contre de nombreuses statistiques paraissent indiquer l'efficacité de la prophylaxie par certains dérivés organiques soufrés. Cependant un bilan de la maladie et une surveillance attentive sont absolument nécessaires, de peur de voir survenir des accidents de type variable.

VIII. — Il est nécessaire, en outre, de veiller au choix des thérapeutiques employées simultanément, certaines associations médicamenteuses pouvant donner lieu à de graves accidents.

IX. — Il importe également de se souvenir qu'il existe des cas de sulfamido-résistance devant lesquels toute chimiothérapie est inefficace.

X. — La thérapeutique par les dérivés organiques soufrés est donc une médication d'appoint, qui ne porte nullement atteinte aux règles de la thérapeutique gynécologique actuelle.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
JEANNIN.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BAR, BRINDEAU. — Pratique de l'Art de l'Accouchement, tome 11 (infections puerpérales).
- BONAFOS. — *Bulletin de la Société française de Gynécologie et d'Obstétrique*, n° 5, mai 1939, page 344.
- BUTTLE, GRAY, STEPHENSON. — *The Lancet*, 230, p. 1286.
- COLEBROOK et M. B. A. W. PURDIE. — *The Lancet*, 1937, p. 286 ; 1937, pp. 1237 et 1291.
- COURTOIS (J.) et Pierre GIRAUD. — *Journal des Praticiens*, mars 1939, p. 149.
- DIGONNET et SÛE. — *Semaine des Hôpitaux de Paris*, avril 1939, p. 218.
- DOMAGK. — *Deutsch. Mediz. Wschr.*, 1935, p. 250, et *Zeit. F. allg. Chem.*, 1935, p. 664).
- FABRE (R.). — *J. B. C.*, 1939, pp. 210 et 252.
- FOURNEAU (E.) et COLL. — *Annales médico-chirurgicales*, n° 3, mars 1938).
- FULLER. — *The Lancet*, 1937, p. 194.
- GLEY, GIRARD. — *Presse Médicale*, 1936, p. 1775.
- FUNDLAY (G. M.). — Recent advances... in Chimiotherapy. (*Churchill Ltd London*, 1939).
- JEANNIN. — *Journal de Médecine et de Chirurgie pratique*, 1929.
- LAMBILLON et LEJEUNE. — *Bruxelles Médical*, n° 8, 1938, p. 252.
- LEVADITI et WAISMANN. — *Académie des Sciences*, mai 1935 ; *Société de Chimie biologique*, déc. 1935.

LEVADITI. — *Monographies Institut Alfred-Fournier*, 1937.

LEVENT. — *Gazette des Hôpitaux*, 1939, n° 34, p. 598.

HARVIER (P.) et M. PERRAULT. — *Paris Médical*, décembre 1937, p. 565.

LE LORIER. — *Liège Médical*, 1939, n° 42, p. 841.

LONG BLISS. — *Journal American Medical Association*, 1937, n° 108, p. 32.

LONG BLISS et FENSTONE. — *Journal American Medical Association*, janvier 1939.

MALET (P. B.). — *Thèse Paris*, 1937.

MELLON (R. R.), P. GROSS et F. B. COOPER. — *Springfield Illinois ; Baltimore, Maryland*, 1938.

MIETZSCH BER. — *Abt*, 1938, A, 71, p. 15.

OTTENBERG (R.). — *Bulletin of the New-York Academy of Medicine*, 1938, 14, p. 453.

PICOT (G.). — *Bulletin Médical*, 1939, n° 49, p. 889.

RAIZISS, SEVRAC, MCETCH, CLEMENCE. — *Journal of Chemiotherapy*, 1938, 14, p. 91.

ROSENTHAL, BAUER et BRANHAM. — *Public. Health Rep.*, 1937, n° 52, p. 662.

TREFOUEL (Mme et M. J.), F. NITTI et D. BOVET. — *Société de Biologie*, novembre 1935 ; *Presse Médicale*, 1937, p. 839, et *Journal Médical Français*, 1938, mai, n° 5, tome 24.